

37

Schweizerische Rundschau für Medizin

Diagnose - Diagnostic 1163-1842

1165 EKG

Editorial

1167 Die Unterscheidung von «Selbst»
und «Fremd» durch das Immunsystem

Originalartikel - Articles originaux

1170 Fettverteilung in einer schweizerischen
Population: Die AIR94-Studie

1177 Immunogénicité comparée de deux vaccins
antirabiques dans un schéma de
vaccination post-expositionnelle 2-1-1

Übersichtsartikel - Revue

1180 Interdisziplinäre Abklärung zur Leber-
transplantation: Das Berner Konzept

Evidence Based Medicine

1187 Beeinflussen Benzodiazepine die Fahr-
fähigkeit bei älteren Menschen?

Fallberichte - Rapports

1188 Hautdiphtherie bei Ferienrückkehrern -
Spiegel einer unzweckmässigen Impfpraxis?

1191 Der PRAXIS-Fall:
Fever of Unknown Origin (FUO)

PRAXIS



Verlag Hans Huber Bern • Göttingen • Toronto • Seattle

Revue suisse de médecine

This journal is regularly listed in: MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica

ISSN 0369-8394

Eigentum der Medizinbibliothek

Eingang: 1 5. Sep. 1998

00443

Das Original

ASTRA[®]
Dietikon

Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Basel

B. Hug

Akuter Zytomegalieinfekt

Patient: Herr A. L., geb. 1971, Akademiker
Leitsymptom: Fieber

Anamnese und Befunde

Der Patient suchte unsere Poliklinik wegen periodischem Fieber auf. 10 Tage vor der ersten Konsultation mass er eine Temperatur um $38,5^{\circ}\text{C}$, welche spontan remittierte. Vier Tage später kam es erneut zu Fieber um 38° und weitere zwei Tage später abends zu Temperaturen um 39°C . Die letzten beiden Tage vor der ersten Konsultation betrug die Temperatur kontinuierlich 39° bis 40°C . Neben einer leichten Inappetenz, beklagte er sich über keinerlei Beschwerden.

Die Systemanamnese des Patienten war bland, insbesondere fanden sich kein Nikotin- respektive Alkoholabusus oder ein HIV-Risiko. Die persönliche Anamnese war bis auf eine Appendektomie 1975 bland. Der Patient ist Seminarleiter an einer Universität und lebt mit seiner Freundin.

Im Status fand sich ein 26 jähriger, 76 kg schwerer und 175 cm grosser Patient in reduziertem Allgemeinzustand und unauffälligem Ernährungszustand. BD 140/90 mmHg, Puls regelmässig 84/min. Temperatur $38,1^{\circ}\text{C}$ um 10:20 Uhr morgens nach Einnahme einer Tablette Aspirin um 8:30 Uhr. Der restliche Status war unauffällig.

Das Blutbild war ausser einer Leukozytose von $13,01 \times 10^9/\text{l}$ mit Linksverschiebung von 32% unauffällig. Die BSR betrug 56 mm/h. Das sonst unauffällige Chemogramm zeigte eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) von 84 g/l. Der Malaria-Nachweis war negativ. Die Urinanalyse ergab eine leichte Protein- (++) und Leukozyturie (+).

Differentialdiagnostische Überlegungen

Das periodische Fieber des Patienten lässt eine breite Differentialdiagnose offen, zumal Foci für eine spezifische Erkrankung anamnestisch und klinisch fehlen. Bei einer Leukozytose mit Linksverschiebung bei einem jungen, sonst gesunden Patienten steht eine bakterielle Infektion im Vordergrund. Dagegen spricht der relativ gute Allgemeinzustand des Patienten. Eine durch Haustiere verursachte Infektion ist anamnestisch wenig wahrscheinlich, da der Patient nur eine Katze hat; an eine Toxoplasmose sollte jedoch gedacht werden. Die Reise- und Nahrungsmittelanamnesen sind unauffällig. Bezüglich Tumoren fehlen klinische und anamnestische Hinweise; in der Altersgruppe des Patienten ist insbesondere an Tumoren hämatopoetischer Genese oder Keimzelltumoren zu denken. Für eine Granulomatose, eine Vaskulitis oder eine Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis fehlen zu diesem Zeitpunkt Hinweise.

Vorläufige Diagnose

Fieber ungeklärter Ätiologie
DD: Infekt, Tumor, Systemerkrankung

Zusatzuntersuchungen und weiterer Verlauf

In den folgenden vier Tagen haben wir den Patienten noch zweimal gesehen. Die Klinik war unverändert. Das Fieber sprach zwar auf Paracetamol per os an,

remittierte aber spontan jeweils nach Absetzen der Medikation. Das Labor zeigte im Verlauf im Blutbild einen leichten Hämoglobinabfall auf 13,8 g%, die Leukozytose war regredient mit $4,38 \times 10^9/\text{l}$ mit Progredienz der Linksverschiebung auf nunmehr 57,5% stab-kernige Leukozyten. Das CRP war auf 149 mg/l, die Lebertransaminasen (ASAT, ALAT, GGT, AP) auf Werte von 215 bis 237 U/l angestiegen. Die Serologie zeigte negative Werte für die Blockuntersuchung «Fieber ohne Organbeteiligung», beinhaltend CMV (Cytomegalovirus), EBV (Epstein-Barr-Virus), Brucella, Francisella tularensis, Q-Fieber, Salmonellen und Toxoplasmose. Im Urinstatus fanden sich nun 8–12 Leukozyten/Gesichtsfeld bei sonst unveränderten Befunden. Die Sonographie des Abdomens zeigte eine vergrösserte Poldistanz der Milz von 12,5 cm.

Aufgrund der weiterhin unklaren Diagnose, der neu erhöhten Leberparameter und der Leukozyturie hospitalisierten wir den Patienten zur Abklärung. Die Hospitalisation dauerte zwei Tage. Am ersten Tag trat am rechten Unterarm ein zwei Tage andauerndes, urtikarrielles Exanthem mit konfluierenden Blasen auf. Die Knochenmarkspunktion zeigte leichte, reaktive Veränderungen. Das Computertomogramm des Abdomens war bis auf die vorbekannte Splenomegalie unauffällig. Der Patient wurde mit der Diagnose eines Fiebers unklarer Ätiologie entlassen, wobei von ausgedehnten Serologien nur der Gesamtborrelentiter, die HBs-Antikörper und die antinukleären Antikörper

Korrespondenzadresse: Dr. B. Hug, Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel

(ANA) mit geflecktem (speckled) Muster in einer Verdünnung von 1:160 positiv ausgefallen waren.

In den ambulanten Nachfolgekontrollen trafen noch ausstehende Resultate der serologischen Abklärungen ein: Die Nachkontrolle der CMV IgM fiel nun positiv aus, die CMV IgG waren drei Wochen nach Krankheitsbeginn weiterhin kaum nachweisbar. Im Verlauf wurden die HBS-Antikörper wieder negativ. Der Patient entfieberte spontan und war dreieinhalb Wochen nach Krankheitsbeginn wieder beschwerdefrei.

Diagnosen

1. Akuter Zytomegalieinfekt
2. Status nach Borrelieninfektion

Kommentar

Mehrere Aspekte dieser Krankengeschichte sind bemerkenswert: Zum ersten ist die Differentialdiagnose bei einem über zehn Tage hochfebrilen jungen Patienten sehr breit. Zum zweiten sind die serologischen Veränderungen bei diesem Patienten verwirrend.

Die Definition und Differentialdiagnose des Fiebers ungeklärter Ätiologie («fever of unknown origin», FUO) sind in Tab. 1 und 2 dargestellt. Ein FUO im engeren Sinne gemäss Definition war bei unserem Patienten nicht vorhanden.

Bezüglich der *Serologien* ist zu sagen, dass akute Infekte zum Beispiel mit CMV oder EBV zu Kreuzreaktionen mit entsprechender Irreführung der In-

terpretation führen können. Bei unserem Patienten waren die HBs-Antikörper im Verlauf falsch positiv.

Eine Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis war trotz erhöhtem ANA-Titer bei negativem Rheumafaktor weder klinisch noch anamnestisch vorhanden. Auch die erhöhten ANA lassen sich als unspezifische Kreuzreaktion bei akutem CMV-Infekt interpretieren.

Der erhöhte Borrelientiter wirft die Frage auf, ob der Patient neben dem CMV-Infekt einen Borrelieninfekt durchgemacht hat. Die vertiefte Anamnese ergab, dass die Eltern des Patienten in einem Zeckenendemiegebiet in der Ostschweiz wohnhaft sind und ein Borrelienkontakt früher stattgefunden haben dürfte.

Das CMV gehört zur Klasse der *Herpesviridae* und teilt mit ihnen die Eigenschaft, nach einer akuten Infektion sich im Gewebe versteckt halten zu können und potentiell onkogen zu sein. Bei Kompromittierung des Immunsystems (Neugeborene, HIV-positive Patienten und nach Organtransplantation) kann dadurch eine akute Erkrankung mit potentiell fatalem Verlauf hervorgerufen werden.

Das CMV wird in der Regel serologisch nachgewiesen. Der kulturelle Nachweis auf menschlichen Fibroblasten ist möglich, aber aufwendig und dauert in der Regel ein bis vier Wochen. CMV kann beim Erkrankten, nicht aber beim gesunden Erwachsenen, im Mundhöhlen- und Zervixabstrich sowie im Urin nachgewiesen respektive isoliert werden. Beim serologischen Nachweis kommen heute meist Varianten des «enzyme-linked immunosorbent assay» (ELISA) zum Tragen. Hier erbringt die nachgewiesene Serokonversion mit initial negativen IgM vor Krankheitsbeginn oder eine Erhöhung der Antikörpertiter den Beweis einer Neuinfektion. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung des «early antigen».

Das CMV ist weit verbreitet. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung beträgt 40 bis 100 Prozent. Die beiden wichtigsten Infektionsperioden werden perinatal und im reproduktiven Alter gefunden. Perinatal kann es zur Übertragung von CMV durch Kontakt mit der infizierten Zervixschleimhaut unter der Geburt und anschliessend über die Muttermilch kommen. Die intrauterine respektive perinatale Übertragung-

häufigkeit wird mit 0,5 bis 2,5% der Lebendgeburten angegeben.

Das CMV ist in der Zervixschleimhaut je nach Studie bei 1–2% bis 34% der amerikanischen Frauen über 21 Jahren nachweisbar und korreliert mit der Anzahl der Sexualpartner und der frühen Aufnahme der sexuellen Aktivität. CMV kann in der Samenflüssigkeit sowohl hetero- wie homosexueller Männer nachgewiesen werden. Dies ist bei 35–42% asymptomatischer homosexueller Männer der Fall. Eine Korrelation besteht mit jüngerem Alter (<24J.), häufigem Wechsel des Sexualpartners und passivem Analsex. Obwohl die sexuelle Übertragung von CMV bis jetzt nicht direkt bewiesen werden konnte, sind die Hinweise dafür doch sehr suggestiv. Eine weitere Transmissionsroute ist die Bluttransfusion. Die Übertragungswahrscheinlichkeit nimmt mit der Anzahl von Transfusionen zu und wird um 5–12% pro transfundierte Bluteinheit geschätzt.

Die Klinik der akuten CMV-Infektion beim Erwachsenen imponiert durch Fieber bei relativem Wohlbefinden und wenigen anderen Symptomen, wie dies bei unserem Patienten der Fall war. Auf die spezielle Klinik und die Probleme der Neugeboreneninfektion und der immuninkompetenten Patienten kann in dieser Arbeit nicht oder nur teilweise eingegangen werden. Labormässig tritt meistens eine relative oder absolute Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten in Erscheinung; das weisse Blutbild war bei unserem Patienten bei fehlender Lymphozytose atypisch. Splenomegalie und leichte Erhöhung der Leberenzyme können begleitend auftreten, eine schwere Hepatitis mit Ikterus ist hingegen selten. Erwähnungswert sind die transienten serologischen Aberrationen, wie sie teilweise bei unserem Patienten aufgetreten sind: Erhöhung respektive Nachweis von Kryoglobulinen, Rheumafaktor, antinukleären und antikomplementären Antikörpern sind beschrieben worden. Die Prognose der Erkrankung ist in der Regel ausgezeichnet. Komplikationen werden jedoch beobachtet und betreffen meist immuninkompetente Patienten wie Knochenmarkstransplantierte und HIV-positive Patienten mit potentiell fatalen Folgen. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die interstitielle Pneumonitis, die (granulomatöse) Hepatitis, das Guillain-Barré-Syndrom.

Tab. 1. Definition
«Fever of unknown origin» (FUO)

Fieber mehrmals über 38°C während mehr als 3 Wochen und fehlender Diagnose nach 1 Woche Abklärung (Status, Rö-Tx, Routinelabor).

Tab. 2. Häufigste Ätiologien des
«Fever of unknown origin» (FUO)

| | |
|-----|-----------------------------------|
| 1/3 | Infekte (lokalisiert, systemisch) |
| 1/3 | Neoplasien (alle) |
| 10% | Kollagenosen |
| 8% | Granulomatosen |
| 16% | Diverses |

die Meningoenzephalitis, Retinitis, Myokarditis, Thrombozytopenie sowie die hämolytische Anämie. Hautveränderungen kommen auch bei immun-kompetenten Patienten vor und umfassen petechiale, rötelartige und makulopapilläre Hautausschläge. Vesikuläre Läsionen sind sehr selten und wurden im Zusammenhang mit einer Epidermolypse acht Wochen nach Beginn einer Hepatitis bei einem 40jährigen Mann beschrieben. Unser Patient hatte rund 12 Tage nach Fieberbeginn ein lokalisiertes urtikarielles Unterarmexanthem. Die Therapie beim immunkompetenten Erwachsenen ist in der Regel symptomatisch. Bei Immuninkompetenten kommen Gancyclovir als erste Wahl und bei Resistenzentwicklung Foscarnet als zweite Wahl zum Einsatz. Gancyclovir wird zum Beispiel bei Retinitis während 14–21 Tagen in der Dosierung

von 5 mg/kg Körpergewicht (KG) zweimal täglich intravenös (i.v.) und anschliessend 5–6 mg/kg KG täglich i.v. verabreicht. Zur Verhinderung eines Rezidivs, was fast immer 2–5 Wochen nach Therapiestopp eintritt, ist eine Rezidivprophylaxe mit 5 mg/kg KG/d für 5 Tage/Woche indiziert. Dieser Therapie wird oft durch die Entwicklung einer Leukopenie ein Ende gesetzt. Die Therapie mit Foscarnet umfasst die akute Phase mit 60 mg/kg KG dreimal täglich i.v. über drei Wochen, gefolgt von der Rezidivprophylaxe von 90 mg/kg KG einmal täglich. Als Nebenwirkungen von Foscarnet sind Nephrotoxizität, Krampfanfälle und Übelkeit zu beachten. Die passive Impfung gegen CMV mittels Immunglobulinen kommt bei Knochenmarkstransplantierten zur Anwendung: Neuinfekte können bei CMV-negativen Patienten nicht verhin-

dert, der Krankheitsverlauf jedoch stark gemildert werden. Die aktive Impfung ist Gegenstand wissenschaftlicher Debatten und wirft Probleme auf wie Sicherheit vor der langdauernden Impfreaktion, potentielle Onkogenizität von CMV und marginaler Präventiveffekt bezüglich Primoinfektion. □

Bibliographie

1. Arnow M.A. and Flaherty J.P.: Fever of unknown origin. Lancet 1997; 350: 575–80.
2. Knockaert D.C. et al.: Recurrent episodic fever of Unknown origin; review of 45 cases and survey of the literature. Medecine 1993; 72 (3): 184–96.
3. Mendell et al.: Principles and Practice of Infectious Disease. New York 1995.

Mein spezieller Dank gilt Herrn Prof. W. Zimmerli für die Diskussion der Serologien.

Impressum

Alle Rechte vorbehalten. Sämtliche Manuskripte (in deutscher oder französischer Sprache) sind unter Beilage der Zusammenfassungen in englischer, deutscher und französischer Sprache zu senden an:
PRAXIS Schweizerische Rundschau für Medizin, Verlag Hans Huber, Postfach, 3000 Bern 9.
Tous droits réservés. Tous les manuscrits (en français ou en allemand) accompagnés de résumés en anglais, en allemand et en français doivent être envoyés à l'éditeur:
PRAXIS Revue suisse de médecine, Editions Hans Huber, Case postale, 3000 Berne 9.

Abonnementspreise (Bestelladresse s. Inhaltsverzeichnis):

Jahresabonnement (inkl. Porto und Versandgebühren)
Sfr. 210.–/DM 324.–/öS 2322.–/übriges Europa Sfr. 265.–/übrige Länder Sfr. 290.–
Assistenzärzte
Sfr. 162.–/DM 264.–/öS 1884.–/übriges Europa Sfr. 217.–/übrige Länder Sfr. 242.–
Studenten
Sfr. 117.–/DM 210.–/öS 1490.–/übriges Europa Sfr. 172.–/übrige Länder Sfr. 197.–
Einzelheft
Schweiz und übrige Länder Sfr. 14.–/DM 17.–/öS 124.– (zuzügl. Porto und Versandgebühren)
Erscheint jeden Mittwoch

Prix d'abonnements (adresse de commande voir table des matières):

abonnement annuel (ces prix sont incl. frais de port et d'expédition)
frs 210.–/DM 324.–/öS 2322.–/reste Europe frs 265.–/autres pays 290.–
médecins adjoints
frs 162.–/DM 264.–/öS 1884.–/reste Europe frs 217.–/autres pays frs 242.–

Die «PRAXIS Schweizerische Rundschau für Medizin» wird aufgeführt in: MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica.
La «PRAXIS Revue suisse de médecine» est mentionnée dans: MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica.
«PRAXIS Schweizerische Rundschau für Medizin» is listed in: MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica.

étudiants

frs 117.–/DM 210.–/öS 1490.–/reste Europe frs 172.–/autres pays frs 197.–

le numéro

Suisse et autres pays frs 14.–/DM 17.–/öS 124.– (+ frais de port et d'expédition)

Paraît le mercredi

Adresses der Herausgeber – Adresses des éditeurs:

Prof. W. Vetter, Direktor der Medizinischen Poliklinik, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich;
Prof. N. Gyr, Direktor der Medizinischen Poliklinik, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, 4031 Basel;
Prof. P. Jaeger, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Inselspital Bern, 3010 Bern;
Dr. E. Kull, Schönbühlstrasse 16, 8032 Zürich;
Prof. T. F. Lüscher, Abteilungsleiter Kardiologie, Universitätsspital, 8091 Zürich;
PD Dr. J. Steurer, Departement für Innere Medizin, Medizinische Poliklinik, Universitätsspital, 8091 Zürich;
Prof. B. Waeber, Département de Médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne.



Schweizer Qualitäts-Fachzeitschrift

Mit diesem Siegel zeichnet die Schweizer Presse jährlich Publikationen aus, die den Beweis der verlegerischen Leistung (partnerschaftlicher Wettbewerb, Transparenz, Fairness) sowie die geforderte journalistische Qualität und Zuverlässigkeit (fachliche Kompetenz, Glaubwürdigkeit, unabhängige Redaktion, klare Trennung zwischen redaktionellen Texten und Anzeigen usw.) erbringen.